



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2020. gada 27. marts
EMA/147755/2020

Ierobežojumi ciproterona lietošanā saistībā ar meningiomas risku

EMA drošuma komiteja (PRAC) 2020. gada 13. februārī ieteica no androgēna atkarīgu slimību, piemēram, hirsutisma (pārmērīgas apmatojuma augšanas), alopecijas (matu izkrišanas), aknes un seborejas (pārmērīgi taukainas ādas), ārstēšanai zāles, kuru dienas deva satur 10 mg vai vairāk ciproterona, lietot vienīgi tādos gadījumos, ja citas ārstēšanas iespējas, tostarp ārstēšana ar mazākām devām, ir bijušas nesekmīgas. Kolīdz augstāka zāļu deva ir sākusi iedarboties, deva ir pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai efektīvajai devai.

Šīs zāles drīkst lietot dzimumtieksmes mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem vienīgi tādā gadījumā, ja citas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

Zāļu lietošanā prostatas vēža ārstēšanai vīriešiem nav izmaiņu.

Šie ieteikumi tiek sniegti pēc reta audzēja – meningiomas – riska izvērtēšanas saistībā ar ciproterona lietošanu. Kopumā šī blakusparādība ir reta. Tā var skart no 1 līdz 10 no 10 000 cilvēkiem atkarībā no devas un ārstēšanas ilguma. Risks paaugstinās, palielinoties kumulatīvajai devai (kopējam zāļu daudzumam, ko pacients lietojis laika gaitā).

Pieejamie dati neliecina par risku saistībā ar tādu zāļu lietošanu, kas satur zemu ciproterona devu (1 vai 2 miligramus) kombinācijā ar etinilestradiolu vai estradiola valerātu un ko lieto aknes vai hirsutisma ārstēšanai, kā kontracepciju vai hormonu aizstājterapiju. Tomēr piesardzības nolūkā šādas zāles nedrīkst lietot cilvēki, kuriem ir vai kādreiz ir bijusi meningioma. Šis ierobežojums jau ir spēkā attiecībā uz augstākas devas zālēm.

Ārstiem ir jānovēro, vai pacientam nerodas meningiomas simptomi, kas var ietvert redzes izmaiņas, dzirdes zudumu vai troksni ausīs, ožas zudumu, galvassāpes, atmiņas zudumu, krampju lēkmes vai vājumu rokās un kājās. Ja pacientam ir diagnosticēta meningioma, ārstēšana ar ciproteronu saturošām zālēm ir jāpārtrauc uz visu atlikušo mūžu.

Šo zāļu drošuma pastāvīgās uzraudzības ietvaros uzņēmumiem, kuri piedāvā tirgū zāles, kas satur vismaz 10 mg ciproterona, būs jāveic pētījums, lai izvērtētu ārstu informētību par meningiomas risku un tā novēršanas veidu.

Meningioma ir reti sastopams galvas un muguras smadzeņu apvalku audzējs. Parasti tā nav ļaundabīga un netiek uzskatīta par vēzi, bet, tā kā meningioma atrodas galvas un muguras smadzenēs un to tuvumā, tā var izraisīt nopietnas problēmas.

CMDh¹ vienprātīgi pieņēma PRAC ieteikumu, un tas tiks tieši īstenots valstu līmenī.

¹ Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa



Informācija pacientiem

- Ciproteronu saturošu zāļu lietošana ir saistīta ar meningiomas (labdabīga smadzeņu audzēja, kas nav vēzis) risku. Šis risks ir ļoti zems, taču tas palielinās, ja zāles lieto lielās devās (25 mg dienā vai vairāk).
- Dažiem mērķiem – pārmērīgas apmatojuma augšanas, matu izkrišanas, aknes un taukainas ādas ārstēšanai – zāles, kas satur 10 mg ciproterona vai vairāk, drīkst lietot vienīgi tad, ja citas ārstēšanas iespējas, tostarp zāles ar zemāku ciproterona devu, nav iedarbojušās vai to lietošana nav iespējama. Kolīdz zāles ir sākušas iedarboties, to deva ir pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai iedarbīgajai devai.
- Ciproteronu saturošās zāles drīkst lietot dzimumtieksmes mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem vienīgi tādā gadījumā, ja citas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.
- Lai gan nav pierādījumu par risku saistībā ar zālēm, kas satur zemu ciproterona devu kombinācijā ar etinilestradiolu vai estradiola valerātu, piesardzības nolūkos šīs zāles nedrīkst lietot cilvēkiem, kuriem ir vai ir bijusi meningioma. Šis ierobežojums nelietot zāles meningiomas gadījumā jau ir spēkā attiecībā uz augstāku ciproterona devu saturošām zālēm.
- Ciproteronu saturošo zāļu lietošanā prostatas vēža ārstēšanai nav izmaiņu.
- Ja jūs lietojat ciproteronu saturošas zāles un jums rodas jebkādi jautājumi par ārstēšanu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Ir saņemti ziņojumi par meningiomu (vienas un vairāku) veidošanos saistībā ar ciproterona acetāta lietošanu, galvenokārt ar dienas devu 25 mg un vairāk.
- Risks pieaug, palielinoties kumulatīvajai ciproterona acetāta devai. Vairums ziņoto gadījumu ir saistīti ar lielu ciproterona devu (25 mg dienā un vairāk) ilgstošu iedarbību (vairāku gadu garumā).
- Zāles, kas satur 10 mg vai vairāk ciproterona, hirsutisma, androgēnās alopēcijas, aknes un seborejas ārstēšanai drīkst lietot vienīgi tādā gadījumā, ja nav iedarbojušās citas ārstēšanas iespējas, kas varētu ietvert arī zemu ciproterona devu saturošas zāles, piemēram, 2 mg ciproterona acetāta /35 mikrogrami etinilestradiola. Pēc klīniskā uzlabojuma panākšanas deva ir pakāpeniski jāsamazina līdz mazākajai efektīvajai devai.
- Ciproteronu saturošās zāles dzimumtieksmes mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem drīkst lietot vienīgi tādā gadījumā, ja citas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.
- Veselības aprūpes speciālistiem atbilstoši klīniskajai praksei jānovēro, vai pacientam nerodas meningiomas klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomi var būt nespecifiski un var ietvert redzes izmaiņas, dzirdes zudumu vai troksni ausīs, ožas zudumu, galvassāpes, kas laika gaitā pastiprinās, atmiņas zudumu, krampju lēkmes vai vājumu ekstremitātēs.
- Ja pacientam, kurš saņem ciproterona acetātu, diagnosticē meningiomu, ārstēšana ar jebkādam ciproteronu saturošajām zālēm ir jāpārtrauc uz visu atlikušo mūžu.
- Ciproterona acetāta (1 un 2 mg) kombinācija ar etinilestradiolu vai estradiola valerātu tiks kontraindicēta pacientiem ar esošu meningiomu vai meningiomu anamnēzē. Augstāku ciproterona devu saturošajām zālēm jau ir spēkā šāda kontraindikācija.
- Ciproteronu saturošo zāļu lietošanā prostatas vēža ārstēšanai nav izmaiņu. Šīs zāles tiek lietotas kā antiandrogēna terapija neoperējama prostatas vēža gadījumā, tostarp sākotnējā paasinājuma novēršanai, lietojot luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (LRHR) agonistus.

- Norāde par ciproterona acetāta saistību ar meningiomu pirmoreiz zāļu informācijai tika pievienota 2009. gadā attiecībā uz zālēm, kas saturēja 10 mg vai lielāku ciproterona dienas devu, kā arī tika noteikta kontrindikācija šo zāļu lietošanai pacientiem ar meningiomu anamnēzē.
- Šajā pārskatīšanas procedūrā tika iekļauti nesen veikta Francijas epidemioloģiskā pētījuma rezultāti, kas norādīja uz kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp ciproterona acetātu un meningiomu ([Weill et al.](#)), un Francijas zāļu aģentūras ANSM veiktā analīze par meningiomas gadījumiem saistībā ar ciproterona lietošanu Francijā. Tika iekļautas arī jaunākās zinātniskās publikācijas un ES zāļu blakusparādību datubāzē *EudraVigilance* ietvertās informācijas analīze.

Tiešs paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) drīzumā tiks nosūtīts veselības aprūpes speciālistiem, kuri izraksta, izsniedz vai ievada šīs zāles. *DHPC* tiks publicēts arī [īpašā lapā](#) EMA tīmekļa vietnē.

Papildinformācija par zālēm

Ciproterons ir antiandrogēnas zāles, kas nozīmē, ka tās bloķē androgēnu iedarbību. Androgēni ir dzimumhormoni, kas sastopami gan vīriešu, gan sieviešu organismā, un tie darbojas tāpat kā cits dzimumhormons, ko dēvē par progesteronu. Ciproteronu saturošās zāles ir pieejamas tablešu formā (10 mg, 50 mg, 100 mg) un kā šķīdums injekcijām (300 mg/3 ml). Ciproteronu saturošās zāles tiek lietotas dažādu no androgēniem atkarīgu slimību ārstēšanai, piemēram, hirsutisma (pārmērīgas apmatojuma augšanas), alopecijas (matu izkrišanas), aknes, prostatas vēža gadījumā, kā arī dzimumtieksmes mazināšanai vīriešiem ar seksuālās uzvedības traucējumiem. Tās lieto arī kā kontracepcijas un hormonu aizstājterapijas līdzekli. Ciproteronu saturošās zāles satur vai nu tikai ciproteronu, vai mazāku ciproterona devu kombinācijā ar estrogēnu (trešo dzimumhormonu veidu).

Ciproterons ir reģistrēts ES nacionālo procedūru veidā kopš 20. gadsimta 70. gadiem un ir pieejams kā receptu zāles ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem.

Vairāk par procedūru

Ciproteronu saturošo zāļu pārskatīšanu sāka 2019. gada 11. jūlijā pēc Francijas pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Vispirms pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīgā komiteja, un tā sagatavoja ieteikumu kopu.

PRAC ieteikumu nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas to vienprātīgi pieņēma 2020. gada 26. martā. *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, kā arī Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošuma standartu saskaņošanu zālēm, kas ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā.

PRAC ieteikums tagad tiks īstenots ES dalībvalstīs, Islandē, Lihtenšteinā, Norvēģijā un Apvienotajā Karalistē.²

² Kopš 2020. gada 1. februāra Apvienotā Karaliste vairs nav ES dalībvalsts. Tomēr pārejas periodā uz Apvienoto Karalisti joprojām attiecas ES tiesību akti.